

# 抗MDA5抗体、抗TIF1- $\gamma$ 抗体、抗Mi-2抗体： 皮膚筋炎/多発性筋炎の診断における有用性

Anti-MDA5, anti-TIF1- $\gamma$ , and anti-Mi-2 antibody:  
the diagnostic utility of dermatomyositis/polymyositis-specific autoantibody

よし おか はな こ ふじ もと まなぶ  
吉 岡 華 子：藤 本 学  
Hanako YOSHIOKA Manabu FUJIMOTO

## はじめに

多発性筋炎 (Polymyositis : PM) / 皮膚筋炎 (Dermatomyositis : DM) は、自己免疫機序により筋に炎症を来す疾患である。PM は、筋症状のみを呈し、DM は筋症状と皮膚症状を併せ持つ。さらに DM の皮膚症状を呈するが筋症状が軽微もしくは欠如する症例 (無筋症性皮膚筋炎 : clinically amyopathic dermatomyositis, CADM) も DM の約 20-30% に存在する。DM は多様性のある疾患であり、発症年齢からは小児と成人に分けられる。合併症からみると、間質性肺炎と悪性腫瘍が重要であり、間質性肺炎はさらに急速進行性と慢性の 2 つのタイプに大別できる。経過も寛解に至る群から年余にわたり再燃を繰り返す群までである。したがって、個々の症例を単に DM と診断するのに留まらず、どのようなサブセットに含まれるのかを判断することが肝要である。近年、このようなサブセット分類に自己抗体が有用であることがわかってきた。

PM/DM における自己抗体は長期にわたり抗 Jo-1 抗体しか測定できなかったが、近年抗 ARS 抗体 (抗 Jo-1 抗体を含む) が保険適用され、日常診療で測定できるようになっている。それでも、抗 Jo-1 抗体を含めた抗 ARS 抗体の陽性率は PM/DM の 30% 程度にとどまり<sup>1,2)</sup>、その他の多くの症例をカバーできていなかった。2016 年 10 月より DM に特異性の高い 3 つの自己抗体、抗 MDA5 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF1 $\gamma$  抗体が保険承認された。その結果、先の抗 ARS 抗体と合わせると、DM 患者では約 7 割以

上でいずれかの抗体が陽性になる (本邦では大まかに抗 ARS 抗体が 20%、抗 MDA5 抗体が 20%、抗 Mi-2 抗体が 10%、抗 TIF1 $\gamma$  抗体が 20% である<sup>1,2)</sup>)。さらに、これらの抗体は臨床病型に強く関連することが明らかになり、PM/DM の自己抗体測定は、日常診療における診断、病型分類や治療方針の決定に益々重要な役割を担っていくことが予想される。

今回、2016 年 10 月より保険収載となった抗 MDA5 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF1 $\gamma$  抗体のそれぞれについて解説する。

## I. 抗 MDA5 抗体

抗 MDA5 抗体は、140kD の melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) を抗原とする抗細胞質抗体である。MDA5 とは、RNA ウイルスの細胞質内受容体で、インターフェロン調節因子を活性化し、I 型インターフェロンを産生させる働きを持つ。抗 MDA5 抗体陽性例の最大の特徴は、治療抵抗性で予後不良の急速進行性間質性肺炎に強く関連することである。本邦での検討では、抗 MDA5 抗体陽性例のうち、約 90% に間質性肺炎が認められ<sup>3,4)</sup>、そのうち約半数がおよそ 6 カ月以内に死亡していたとの報告がある<sup>3)</sup>。また、陽性例の約 75% が CADM の病型を取ったとされる<sup>3,4)</sup>。皮膚所見からみると、抗 MDA5 抗体陽性例には紫斑や穿屈性潰瘍など血管障害を示唆する所見がみられ、なかでも逆ゴットロン徴候 (指関節屈側の鉄棒まめ様皮疹 : 写真 1) が特徴的である<sup>3,5)</sup>。日常の臨床検査においては、これまでは抗 MDA5 抗体陽性例や陽性が疑われる

(写真 1, 2 は巻末のカラーページに掲載しています。)

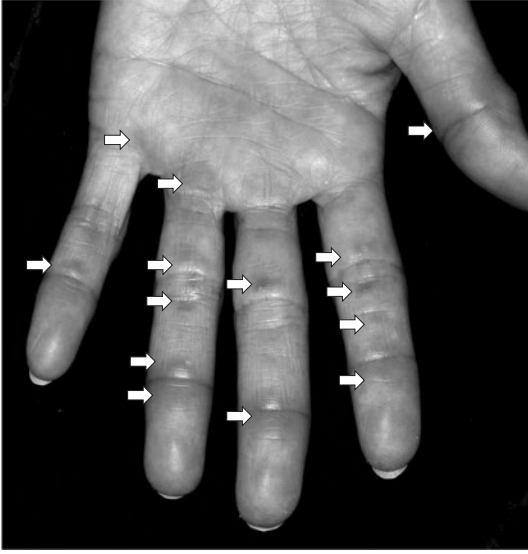


写真 1 ⇨に示すように、両指関節屈側の関節部に沿って紫紅色斑がみられる（鉄棒まめ様皮疹）。



写真 2 背部全体と広範囲に紅褐色斑が広がり、一部に掻破痕を伴う。

症例について、疾患活動性をフェリチンでみてきた<sup>6)</sup>例が多いと思われるが、抗 MDA5 抗体価自体も病勢を反映し、急速進行性間質性肺炎の再燃の有無をモニターできるとの報告が出ており<sup>7)</sup>、今後は抗 MDA5 抗体の測定が、診断のみならず病勢のモニターとして使用される機会が増えていくと思われる。

## II. 抗 Mi-2 抗体

抗 Mi-2 抗体は、ヒストン脱アセチル化酵素である Mi-2 を抗原とする、通常高力価の抗核抗体である。抗 Mi-2 抗体陽性例のほとんどは、筋症状をもつ定型的な PM/DM であり、血清 CK 値も他の抗体群に比べて高値のことが多い（中央値：5690 IU/L）<sup>8)</sup>。抗 Mi-2 抗体陽性例は、間質性肺炎や悪性腫瘍の合併は低頻度と考えられているが、本邦多施設の報告で悪性腫瘍の合併例が約 20% にみられており、軽視はできない<sup>8)</sup>。副腎ステロイドに対する治療反応性も比較的良好で、予後良好なサブセットといえるが、ステロイド減量中に再燃する例が多く<sup>3)</sup>、注意を要する。

## III. 抗 TIF1 $\gamma$ 抗体

抗 TIF1 抗体は 155kD の transcriptional interme-

diary factor-1 (TIF1)  $\gamma$  と 140kD の TIF1 $\alpha$  を抗原とし、蛍光抗体間接法では低力価の抗核抗体として検出される。TIF1 $\gamma$  だけに抗体を持つ例と、抗 TIF1 $\alpha$  と TIF1 $\gamma$  の両方に抗体をもつ例があるが、臨床的な差は認められない。抗 TIF1 抗体は小児皮膚筋炎の約 30%、成人皮膚筋炎の約 20% で陽性となり<sup>1)</sup>、小児と成人双方における主要な自己抗体である。抗 TIF1 $\gamma$  抗体陽性 PM/DM の成人例での最大の特徴は、悪性腫瘍の合併が高率にみられることである。本邦では、悪性腫瘍の合併率が約 65%、40 歳より高い年齢に限ると約 75% と報告されている<sup>9)</sup>。若年成人では中高年よりは悪性腫瘍の合併は少ないと考えられるが、20 歳代でも認められたと報告<sup>10)</sup>されている。そのため、本抗体陽性例は、最初のスクリーニングで悪性腫瘍が発見されなくても、はじめの 1-2 年は繰り返し定期的な検査が必要である。悪性腫瘍の臓器や組織型に特別の傾向はない。全身症状としては嚥下障害が多いのが特徴であり、筋症状は比較的軽微である<sup>11)</sup>。皮膚症状に関しては、躯幹に及ぶ広範な紅斑（写真 2）を呈する症例が多く、紅皮症を呈することもある一方で、石灰沈着は有意に少ない<sup>3)</sup>。

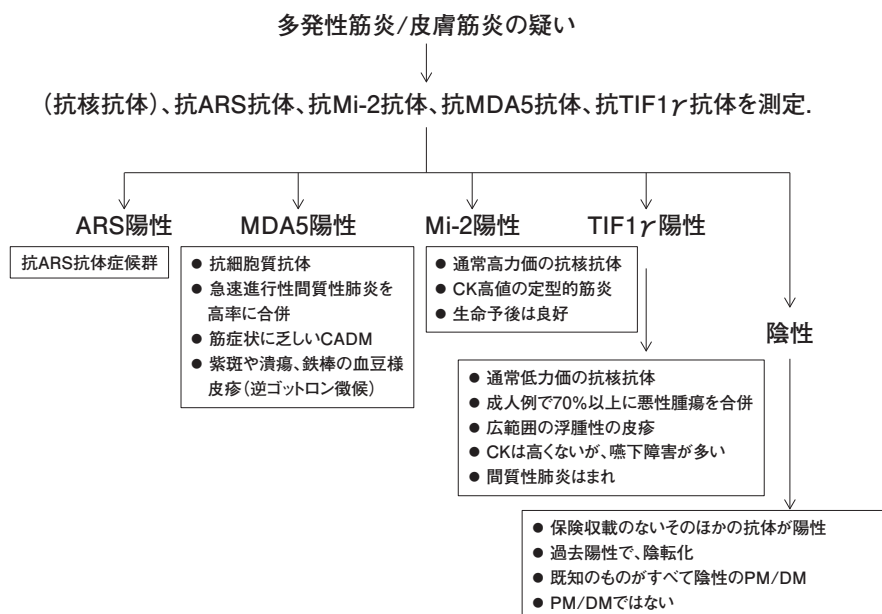


図3 PM/DMの自己抗体検査の流れ

#### IV. 2つ以上の抗体が陽性になる場合

筋炎特異抗体が2つ以上同時に陽性になることは極めてまれと考えられる。しかし、Mi-2とTIF1 $\gamma$ はPHDドメインとよばれる共通の分子構造を持ち、その中にアミノ酸相同性の高い部位が存在する。このため、抗Mi-2抗体はTIF1 $\gamma$ に弱く交差反応を示すことが知られており<sup>8)</sup>、今後抗Mi-2抗体が高力価の例で抗TIF1 $\gamma$ 抗体も弱陽性となる症例が出てくる可能性があり、抗TIF1 $\gamma$ 抗体陽性では念のため抗Mi-2抗体が陰性であることを確認しておいた方がよい。

#### おわりに

2016年10月より抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF1 $\gamma$ 抗体の3つが保険収載されたことで、PM/DM患者全体の約7割以上で抗ARS抗体を含むこれらいずれかの抗体が陽性になると考えられる。これらの特異的自己抗体は臨床症状に強く関連し、通常1症例につき1つのみ陽性になる。PM/DMを疑った場合の自己抗体検査の流れを図3に示す。筋炎の自己抗体検査は、厚生労働省による診断基準を満たす例において保険算定できることになっ

ており、1項目の測定が270点であるが、複数と同時に測定すると、いわゆるまるめの対象となる。一方、同一患者で抗体価を経時的にモニターすることには制限はなく、必要に応じて毎月測定することも可能と考えられる。現在のところ抗MDA5抗体では病勢と相関することもわかっており、他の抗体でも抗体価の推移が参考になる例がある。これまで述べてきたように、PM/DMが自己抗体検査により臨床症状、経過、病勢が推察できるようになり、今後のPM/DMの日常診療において更に重要な役割を担っていくと考えられる。

#### 文 献

- 1) Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, et al. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; **28**(6): 636-644.
- 2) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体. *臨床リウマチ.* 2013; **25**(3): 149-158.
- 3) Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multi-center cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011; **147**(4): 391-398.
- 4) Sato S, Murakami A, Kuwajima A, et al. Clinical Utility of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Autoantibodies. *PLoS One.* 2016; **11**(4): e0154285.
- 5) Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous Manifesta-

- tions in Dermatomyositis: Key Clinical and Serological Features-a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016 ; **51** (3): 293-302.
- 6) Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology*, 2012 ; **51** (9): 800-804.
  - 7) Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol*, 2016 ; in press.
  - 8) Fujimoto M, Murakami A, Kurei S, et al. Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of anti-transcriptional intermediary factor-1 gamma and anti-Mi-2 autoantibodies in dermatomyositis. *J Dermatol Sci*, 2016 ; **84** (3) : 272-281.
  - 9) Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arth Rheum*, 2012 ; **64** (2): 513-522.
  - 10) Taki E, Shimizu M, Soeda Y, et al. Anti-TIF1- $\gamma$ -positive young adult dermatomyositis with germ cell tumour. *Eur J Dermatol*, 2016 ; **26** (6): 623-624.
  - 11) Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Dermatomyositis: Associations with Clinical and Laboratory Features Including Autoantibodies. *PLoS One*, 2016 ; **11** (5): e0154746.